

Large artery properties : relation to cardiovascular risk factors and therapy

Citation for published version (APA):

Kool, M. J. F. (1995). *Large artery properties : relation to cardiovascular risk factors and therapy*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19950921mk>

Document status and date:

Published: 01/01/1995

DOI:

[10.26481/dis.19950921mk](https://doi.org/10.26481/dis.19950921mk)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

CHAPTER 11

SUMMARY

Summary

Distensibility and compliance are vessel wall properties of large arteries describing the elastic properties and buffering capacity of these vessels, respectively. Distensibility is the relative change in volume of an artery per change in pressure and represents the elasticity of large arteries. It is an important determinant of the pulsatile stress on the vessel wall. Compliance is defined by the absolute change in volume per change in pressure. Since it reflects the buffering capacity of large arteries, it is an important determinant of left ventricular afterload. A decrease in distensibility or compliance is thought to be related to a higher risk of stroke, heart failure and atherosclerotic disease. Vessel wall properties of large arteries may be a valuable tool to identify a person's individual cardiovascular risk.

Chapter 1 reviews the significance of vessel wall properties in general and for cardiovascular disease more particularly. Determinants of arterial compliance are discussed and an overview is given of different techniques to evaluate large artery properties in humans. The effects of age, gender, race, obesity, salt intake and physical exercise on large artery properties are reviewed (1.3). While several physiologic conditions may negatively influence distensibility and compliance, a decrease in distensibility or compliance may enhance the risk of cardiovascular disease, in turn. Data on vessel wall properties and some important pathologic conditions, such as hypertension, diabetes mellitus and atherosclerosis are reported (1.4). The effects of different antihypertensive agents on vessel wall properties are mentioned in 1.5.

Chapter 2 describes the methods for haemodynamic measurements as used in the studies in the present thesis. As large artery properties were investigated with a recently developed and modified vessel wall movement detector system, a detailed description of this system is given. With the present device, arterial distensibility and compliance of elastic and muscular large arteries can be determined. Reproducibility measurements were necessary to evaluate this new technique. In *Chapter 3* data on reproducibility of the vessel wall movement detector system are presented. The system shows a good technical reproducibility and a fairly good intraobserver variability with a coefficient of variation lower than 10% for distension and diameter of the common carotid artery. In the muscular femoral and brachial arteries variation was larger (about 12-13%), most likely due to a greater spontaneous variation in distension in these vessels, which are under permanent neurohumoral control. Interobserver variability was larger than intraobserver variability and might be influenced by differences in observers' skill and short-term variation in vessel wall properties.

A day-night pattern could be demonstrated for vessel wall properties in healthy volunteers (*Chapter 4*). Nocturnal vasodilation may be due to a lower sympathetic activity at night. Although elastic properties also decreased at night, arterial compliance (buffering capacity) was preserved throughout the day (4.1). The influence of several hormones, such as atrial natriuretic peptide, noradrenalin, renin and prorenin were investigated (4.2), but they do not seem to have a simple relation with vessel wall properties. A classic day-night pattern, such as known from blood pressure and heart rate, was found for noradrenalin and prorenin. Noradrenalin increased in the morning when the subjects were still in bed and therefore is likely to be related to the stress of awakening.

Various cardiovascular risk factors have shown to be associated with a decrease in distensibility and compliance. The acute and chronic effects of cigarette smoking were investigated in *Chapter 5*. Results indicated that in habitual smokers smoking one cigarette causes an acute decrease in distensibility and compliance of both elastic and muscular arteries, while - except for a higher heart rate - no obvious long-term effects of smoking could be demonstrated in these middle-aged subjects. The acute effects of smoking on the long term may be harmful to the endothelium and may form a risk for acute coronary events rather than the chronic effects.

In young, uncomplicated insulin-dependent diabetic patients vessel wall properties of elastic and muscular large arteries were not obviously reduced when compared with healthy controls (*Chapter 6*). However, femoral artery distensibility was decreased in diabetic patients, suggesting an early vascular dysfunction at this site. Therefore, this artery may be more prone to atherosclerotic changes in these patients. No

correlation could be detected between duration of disease, actual glucose or HbA1c levels and vessel wall properties.

The effect of therapeutic intervention on distensibility and compliance depends on the disease treated and the agents used. In essential hypertension long-term treatment (6 months) with an ACE inhibitor (perindopril) resulted in a more pronounced improvement of vessel wall properties than treatment with a thiazide drug (amiloride/hydrochlorothiazide) combination, although the effect on blood pressure was comparable (*Chapter 7*). This suggests that the effect on vessel wall properties in case of the ACE inhibitor is not only due to a decrease in blood pressure (indirect), but also due to a direct action on the arterial wall. Consequently, the afterload of the heart will be more decreased with the ACE inhibitor than with the diuretic. Total peripheral resistance was also more reduced with perindopril than with amiloride/hydrochlorothiazide, indicating another beneficial influence of the ACE inhibitor on cardiac afterload. However, after cessation of therapy, the basal situation returned, suggesting a need for a longer treatment period.

Hypercholesterolaemia is considered another risk factor of atherosclerosis. An early feature of atherosclerosis is endothelial dysfunction which may increase vascular tone and arterial stiffness. In mild to moderate hypercholesterolaemic patients a short-term (8 weeks) lowering of plasma cholesterol with pravastatin did not alter haemodynamics or improve vessel wall properties of large arteries, while there was a significant improvement of the lipid profile (*Chapter 8*). Since vessel wall properties were almost similar between mild hypercholesterolaemic subjects and controls, the lack of effect of cholesterol lowering on vessel wall properties was to be expected. On the other hand, there was a trend for a decrease in arterial stiffness of the femoral artery during cholesterol lowering therapy. A longer treatment period may be necessary to improve vessel wall properties and reduce cardiovascular risk.

In *Chapter 9* the acute and subacute effects of isosorbide dinitrate (ISDN) and nicorandil, a nitrate-like agent with potassium channel opening properties, on arterial and venous parameters were investigated in healthy volunteers. In dosages used in angina pectoris, the pure nitrate ISDN induced a more pronounced decrease of blood pressure and greater vasodilation of the common carotid artery, compared to nicorandil. ISDN drug tolerance could be demonstrated for blood pressure, heart rate and venous dynamics, but not for arterial dynamics. No drug tolerance was seen with nicorandil.

Finally, in *Chapter 10* different factors that could influence and improve the vessel wall movement measuring technique are discussed. Issues for future research are proposed. They include studies on physiologic factors that influence vessel wall properties (i.e. gender, race) in order to define more precisely the different risk factors with regard to distensibility and compliance. The consequence of additional research might be that an individual's value of large artery properties could contribute to a more personal cardiovascular risk profile, while it also may become a follow-up parameter for the effects of therapeutic interventions.

CHAPTER 12

SAMENVATTING

Samenvatting

Distensibiliteit en compliantie zijn vaatwandeigenschappen van grote arteriën die respectievelijk de elastische eigenschappen en de bufferende capaciteit van deze arteriën beschrijven. Distensibiliteit is gedefinieerd als de relatieve verandering in volume van een arterie per verandering in druk. Distensibiliteit geeft aldus de elasticiteit van een grote arterie weer en is een belangrijke determinant voor de intermitterende (pulsatiele) stress op de vaatwand. Compliantie is gedefinieerd als de absolute verandering in volume van een arterie per verandering in druk. Compliantie bepaalt het bufferend vermogen van grote arteriën, d.w.z. de mate waarin grote arteriën telkens opnieuw de systolische vloedgolf vanuit het hart kunnen opvangen. Compliantie is een belangrijke determinant voor de nabelasting van de linker ventrikel van het hart. De gedachte is dat een vermindering van distensibiliteit en compliantie geassocieerd is met een hoger risico op het ontwikkelen van cerebrovasculaire accidenten (met name stroke), hartfalen en atherosclerotische vaatwandveranderingen. Vaatwandeigenschappen van grote arteriën zouden een waardevol instrument kunnen zijn om iemands persoonlijk geheel cardiovasculair risico aan te geven.

In *Hoofdstuk 1* wordt de betekenis en het belang van vaatwandeigenschappen in het algemeen en van vaatwandeigenschappen bij cardiovasculaire aandoeningen meer in het bijzonder besproken en toegelicht. Bepalende factoren ten aanzien van arteriële compliantie worden bediscussieerd. Een overzicht wordt gegeven van de verschillende technieken waarmee vaatwandeigenschappen in de humane situatie onderzocht kunnen worden. Tevens wordt een overzicht gegeven van de effecten van leeftijd, geslacht, ras, obesitas, zoutinname en fysieke inspanning op de vaatwandeigenschappen (1.3). Enerzijds kunnen verscheidene fysiologische condities distensibiliteit en compliantie negatief beïnvloeden. Anderzijds kan een vermindering van distensibiliteit en compliantie op zijn beurt het risico op cardiovasculaire aandoeningen verhogen. De gegevens die bekend zijn met betrekking tot vaatwandeigenschappen en enkele belangrijke pathologische condities, zoals hypertensie, diabetes mellitus en atherosclerose worden in paragraaf 1.4 gerapporteerd. De effecten van de verschillende klassen antihypertensiva op vaatwandeigenschappen worden in paragraaf 1.5 besproken.

In *Hoofdstuk 2* worden de methoden, die gebruikt zijn voor de hemodynamische metingen in de studies van dit proefschrift, beschreven. Aangezien de vaatwandeigenschappen onderzocht werden met een recent ontwikkeld en gemodificeerd vaatwand detector systeem, wordt een gedetailleerde beschrijving van dit systeem gegeven. Met het huidige systeem kunnen distensibiliteit en compliantie van elastische en musculaire grote arteriën bepaald worden. Reproduceerbaarheidsmetingen waren noodzakelijk om deze nieuwe techniek op zijn waarde te kunnen beoordelen.

In *Hoofdstuk 3* worden de resultaten van de reproduceerbaarheidsstudie van het vaatwand detector systeem gepresenteerd. Het systeem heeft een goede technische reproduceerbaarheid. De variatie binnen één onderzoeker (intraobserver variabiliteit) is, met een variatiecoëfficiënt van minder dan 10% voor distensie en diameter van de elastische a. carotis communis, vrij goed te noemen. De variatiecoëfficiënt voor deze parameters van de musculaire a. femoralis en a. brachialis was groter (12-13%). Zeer waarschijnlijk is dit een gevolg van een grotere spontane variatie in distensie van deze bloedvaten, die aan een permanente neurohumorale controle onderhevig zijn. De variatie tussen verschillende onderzoekers (interobserver variabiliteit) was groter dan de intraobserver variabiliteit. Dit zou te maken kunnen hebben met verschillen in ervaring tussen de onderzoekers en korte-termijn variatie in vaatwandeigenschappen zelf.

In een groep van gezonde vrijwilligers kon een dag-nacht patroon aangetoond worden voor vaatwandeigenschappen (*Hoofdstuk 4*). Vasodilatatie gedurende de nacht kan een gevolg zijn van een lagere activiteit van het sympathisch zenuwstelsel. Hoewel de elastische eigenschappen (distensibiliteit) ook afnamen 's nachts, bleef het bufferend vermogen (compliantie) behouden gedurende dag en nacht (4.1). De invloed van verschillende hormonen, zoals ANP (atrial natriuretic peptide), noradrenaline, renine en prorenine, werd onderzocht in relatie tot het dag-nacht patroon van vaatwandeigenschappen (4.2), doch deze relatie lijkt, indien aanwezig, zeer complex. Een klassiek dag-nacht patroon, zoals dat ook gezien

wordt bij bloeddruk en hartfrequentie, werd gevonden voor noradrenaline en prorenine. De noradrenaline spiegel nam fors toe in de ochtenduren, op het tijdstip dat de vrijwilligers nog in bed lagen. Derhalve lijkt deze stijging van noradrenaline gerelateerd te zijn aan de stress van het ontwaken.

Verscheidene cardiovasculaire risicofactoren zijn geassocieerd met een verminderde distensibiliteit en compliantie. In *Hoofdstuk 5* werden in dit verband de acute en chronische effecten van het roken van sigaretten op vaatwandeigenschappen onderzocht. De resultaten van deze studie toonden aan dat in gewoonte rokers het roken van één sigaret een acute vermindering van distensibiliteit en compliantie van elastische en musculaire arteriën tot gevolg heeft. Daarentegen werden, met uitzondering van een hogere hartfrequentie, geen evidente chronische effecten van het roken van sigaretten gezien binnen deze groep van gewoonterokers van middelbare leeftijd. De telkens terugkerende acute effecten van roken kunnen op de lange termijn schadelijk zijn voor het vaatendotheel en zouden, meer dan de chronische effecten, een verhoogd risico kunnen vormen voor het ontstaan van acute coronaire aandoeningen.

Bij jonge, insuline-afhankelijke diabeten, die geen complicaties van de ziekte hadden ontwikkeld, waren de vaatwandeigenschappen van elastische en musculaire arteriën niet evident verminderd, wanneer zij vergeleken werden met gezonde vrijwilligers (*Hoofdstuk 6*). De distensibiliteit van de a. femoralis was echter wél verminderd in de groep van diabetes patiënten. Dit suggereert vasculaire dysfunctie in een vroeg stadium in dit bloedvat bij diabetes patiënten zonder aanwijzingen voor aanwezigheid van andere complicaties. Dientengevolge zou deze arterie meer gevoelig kunnen zijn voor atherosclerotische vaatwandveranderingen. In deze studie kon geen relatie aangetoond worden tussen de duur van de ziekte, de actuele glucosespiegel of het HbA1c gehalte en vaatwandeigenschappen.

Het effect van therapeutische interventies op distensibiliteit en compliantie hangt af van de aard van de ziekte die behandeld wordt en de aard van de interventie. Bij een groep patiënten met essentiële hypertensie resulteerde een langdurige behandeling (6 maanden) met een ACE-remmer (perindopril) - bij een vergelijkbaar effect op de bloeddruk - in een meer uitgesproken verbetering van vaatwandeigenschappen dan een behandeling met een thiazidecombinatie (amiloride hydrochlorothiazide) (*Hoofdstuk 7*). Deze gegevens suggereren dat het effect op vaatwandeigenschappen in het geval van de ACE-remmer niet alleen het gevolg is van een indirect effect (namelijk via een daling van de bloeddruk), doch dat het ook een direct effect op de arteriële vaatwand betreft. Als gevolg hiervan zal de nabelasting van het hart met de ACE-remmer meer gedaald zijn bij gebruik van de ACE-remmer dan bij gebruik van het diureticum. De totale perifere weerstand was eveneens meer gedaald tijdens gebruik van perindopril dan van amiloride/hydrochlorothiazide, hetgeen een additioneel gunstig effect van de ACE-remmer op de nabelasting van het hart inhoudt. Na het staken van de therapie werd echter vrij snel voor alle parameters weer de uitgangssituatie bereikt, waarmee gesuggereerd wordt dat een nog langere behandelingsperiode noodzakelijk is.

Hypercholesterolemie wordt beschouwd als een risicofactor voor atherosclerose. In een vroege fase van atherosclerose zijn reeds kenmerken aanwezig van endotheliale dysfunctie met als mogelijke consequentie een toename van de vaatwandspanning en een verhoogde arteriële stijfheid. Bij patiënten met milde tot matige hypercholesterolemie trad geen verandering op in hemodynamische parameters of vaatwandeigenschappen ten gevolge van een kortdurende (8 weken) behandeling met pravastatine, terwijl een significante verbetering van het lipidenprofiel werd gezien (*Hoofdstuk 8*). Aangezien vaatwandeigenschappen tussen patiënten met milde hypercholesterolemie en een controlegroep nagenoeg gelijk waren, kon het uitblijven van het effect van cholesterolverlaging op vaatwandeigenschappen verwacht worden. Anderzijds was een tendens aanwijsbaar voor een verminderde stijfheid van de a. femoralis bij de patiënten die behandeld werden met pravastatine. Mogelijk is een langere behandelingsperiode noodzakelijk om de vaatwandeigenschappen bij deze patiënten te verbeteren en het cardiovasculaire risico te reduceren.

In *Hoofdstuk 9* wordt een studie gepresenteerd over de acute en subacute effecten van isosorbide dinitraat (ISDN) en nicorandil, een nitraatachtig middel met kaliumkanaalopenende eigenschappen, op arteriële en veneuze parameters van gezonde vrijwilligers. In doseringen die gebruikt worden bij de behandeling van angina pectoris, veroorzaakte het pure nitraat ISDN, vergeleken met nicorandil, een meer uitgesproken

verlaging van de bloeddruk en een grotere vasodilatatie van de a. carotis communis. Tolerantie effecten konden bij ISDN aangetoond worden voor bloeddruk, hartfrequentie en veneuze hemodynamische parameters, doch niet voor arteriële hemodynamische parameters. Tolerantie effecten werden niet aangetoond bij gebruik van nicorandil.

Tenslotte worden in *Hoofdstuk 10* de verschillende factoren die de meettechniek van vaatwandeigenschappen kunnen beïnvloeden en verbeteren bediscussieerd. Onderwerpen voor toekomstig onderzoek op dit gebied worden voorgesteld. Hiertoe behoren studies naar fysiologische factoren die vaatwandeigenschappen beïnvloeden (o.a. geslacht en ras). Dit, met het oogpunt om meer nauwkeurig de verschillende risicofactoren met betrekking tot distensibiliteit en compliantie in kaart te kunnen brengen. De consequentie van additioneel toekomstig onderzoek zou kunnen zijn dat de individuele waarde van iemands vaatwandeigenschappen kan bijdragen aan een meer persoonlijk gedefinieerd cardiovasculair risicoprofiel, terwijl deze waarde ook een follow-up parameter kan zijn bij de beoordeling van de effecten van therapeutische interventies.